PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 99/65880

C07D 237/04, 405/04, A61K 31/50 A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

23. Dezember 1999 (23.12.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/03151

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. Mai 1999 (07.05.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 26 841.6

16. Juni 1998 (16.06.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nußbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-6427! Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ARYL ALKANOYLPYRIDAZINES

(54) Bezeichnung: ARYLALKANOYLPYRIDAZINE

$$R^2$$
 $N-N$ 
 $Q$ 
 $NH-CO-B$ 
 $(1)$ 

#### (57) Abstract

The invention relates to aryl alkanoylpyridazine derivatives of the formula (I) and their physiologically compatible salts and solvates, where R1, R2, Q and B have the meanings given in claim 1. Said compounds have a phosphodiesterase-IV inhibiting action and can be used in the treatment of allergic disorders, asthma, chronic bronchitis, atopic dermatitis, psoriasis and other skin diseases, inflammatory diseases, auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Crohn's disease, diabetes mellitus or ulcerative colitis, osteoporosis, transplant rejection reactions, cachexia, tumour growth or tumour metastases, sepsis, memory disturbances, atherosclerosis and AIDS.

#### (57) Zusammenfassung

Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel (I), sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate, worin R1, R2, Q und B die in Anspruch I angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS eingesetzt werden.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

Slowenien

	_		ES	Spanien	ພ	rezonio		
l	AL	Albanien	F1	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
l	AM	Armenien	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ı	AT	Osterreich		Gabun	LV	Lettland .	SZ	Swasiland
1	ΑÜ	Australien	GA	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
l	ΑZ	Aserbaidschan	GB		MD	Republik Moldau	TG	Togo
Į	BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
1	BB	Barbados	GH	Ghana	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
l	BE	Belgien	GN	Guinea	MIK	Republik Mazedonien	TR	Türkei
l	BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Mali	TT	Trinidad und Tobago
İ	BC	Bulgarien	HU	Ungam	ML		UA	Ukraine
١	BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei Mauretanien	UG	Uganda
l	BR	Brasilien	IL	Israel	MR		US	Vereinigte Staaten von
ļ	BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	00	Amerika
l	CA	Kanada	ŧΤ	Italien	МX	Mexiko	UZ	Usbekistan
١	CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
ı	CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
ł	СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	zw	Zimbabwe
ı	Ci	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	Z W	Zillibab#C
1	CM	Kamerun		Korea	PL.	Polen		
١	CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
	CU	Kuba	KZ	Kasachsian	RO	Rumanien		•
ì	CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
ì	DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SĐ	Sudan		
Į	DK	Dånemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
1	EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
١	66	Lanero						
١								

### Arylalkan ylpyridazin

Die Erfindung betrifft Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel I

5

$$R^{2}$$
 $N-N$ 
 $Q$ 
 $N+CO-B$ 

10

worin

В

Q

einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R³

substituierten Phenylring,

15

fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

 $R^1$ ,  $R^2$ 

jeweils unabhängig voneinander -OR4, -S-R4,

-SO-R4, -SO2-R4 oder Hal,

20

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

zusammen auch -O-CH2-O-,

 $\mathbb{R}^3$ 

R⁴

R<sup>4</sup>, Hal, OH, OR<sup>4</sup>, OPh, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>4</sup>,

NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> oder NHCOOR<sup>4</sup>,

25

A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10 C-

Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

Α

Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder

CI-Atome substituiert sein kann und

30

Hal

F, Cl, Br oder l

bedeuten,

35 sc

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

15

20

30

35

1-Benzoyl-tetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. M. d.Chem. **38**, 4878 (1995) beschrieben. Ähnliche Verbindungen sind auch aus DE 196 32 549 A1 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995)).

Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in Biochim. biophys. Acta **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Hemmer ist z.B. von T.J. Torphy et al. in Thorax, 46, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971), bestimmt werden.

Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18<sup>th</sup> Annual Meeting, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis.

Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

10

20

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden von N. Sommer et al., Nature Medicine 1, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol. 100, 126-132 (1995) bestimmt werden.

Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., J. Clin. Invest. **95**, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., Med. Res. Rev. **17**, 477ff. (1997)).

PDE IV-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet (D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. 28, 75ff. (1998)). Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

PDE IV-Inhibitoren können die Mortalität in Modellen für Sepsis verhindern und eignen sich daher für die Therapie von Sepsis (W. Fischer et al., Biochem. Pharmacol. **45**, 2399ff. (1993)).

Sie können weiterhin zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden.

- Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.
- Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.
- 35 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

I nach Anspruch 1 sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

5

$$R^{2}$$
 $N-N$ 
 $H$ 

10 worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

15

20

worin

B und Q

die angegebenen Bedeutungen haben und

L CI, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

25

umsetzt,

oder

30

daß man eine Verbindung der Formel IV

$$R^{2}$$
 $N-N$ 
 $Q$ 
 $NH_{2}$ 
 $NH_{2}$ 

worin

5

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

B-CO-L

V

15 worin

- B die angegebene Bedeutung hat, und
- CI, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

20 umsetzt.

25

30

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Vor- und nachstehend haben die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, B, Q und L die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35 A bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluorund/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

10

15

20

25

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzw igt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

Alkylencycloalkyl hat vorzugsweise 5-10 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl, Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl, Methylencyclohexyl oder Methylencycloheptyl, ferner auch für Ethylencyclopropyl, Ethylencyclobutyl, Ethylencyclopentyl, Ethylencyclopentyl, Propylencyclopentyl, Propylencyclopexyl, Butylencyclopentyl oder Butylencyclohexyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH<sub>3</sub>, -SO-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluoroder 2,2,2-Trifluorethoxy.

R<sup>1</sup> steht besonders bevorzugt für Methoxy, Ethoxy, Cyclopentoxy oder Isopropoxy.

R<sup>2</sup> steht besonders bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy.

R³ bedeutet bevorzugt R⁴, F, Ci, Br oder I, Hydroxy, OAlkyl, OPh, NO₂, Alkylamino, Cycloalkylamino, Dialkylamino, Alkylcycloalkylamino, NHCOAlkyl, NHCOCycloalkyl, NHSO₂Alkyl, NHSO₂Cycloalkyl, NHCOOAlkyl oder NHCOOCycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt steht R³
 für NO₂, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexyloxy oder Decyloxy, Cl oder F, NCOOCH₃, NCOOC₂H₅, NSO₂CH₃, NCOCH₃ oder NCOCH(CH₃)₂.
 Der Rest R³ steht besonders bevorzugt in der 3- oder 4-Position des Phenylrings.

 ${\sf R}^4$  ist vorzugsweise Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkylencycloalkyl mit den zuvor angegebenen Bedeutungen. Besonders bevorzugt für  ${\sf R}^4$  ist Alkyl oder Cycloalkyl.

Der Rest B ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder ein ein- oder 20 mehrfach durch R³ substituierter Phenylring, wobei R³ eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. B bedeutet ferner bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-N,N-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-25 Nitrophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Isopropoxyphenyl, o-, m- oder p-Butoxyphenyl, o-, m- oder p-Pentoxyphenyl, o-, m- oder p-Hexyloxyphenyl, o-, m- oder p-Decyloxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m-30 oder p-Acetylaminophenyl, o-, m- oder p-Isopropylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Ethansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonyl-aminophenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonyl-aminophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-35 Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-,

2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.

Der Rest Q fehlt vorzugsweise oder steht bevorzugt für Alkylen, mit den zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen. Besonders bevorzugt fehlt Q.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20	in la	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander OA,
		Q	fehlt und
		В	einen unsubstituierten oder mit R³ substituierten
			Phenylring
	bedeu	ten;	•

25

35

5

10

in Ib	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander OA,
	Q	Methylen und
	В	einen unsubstituierten oder mit R3 substituierten
		Phenylring

30 bedeuten;

in Ic	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen -O-CH <sub>2</sub> -O-,
	Q	fehlt und
	В	einen unsubstituierten oder mit R³ substituierten
		Phenylring

bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

20

25

30

35

5

In den Verbindungen der Formeln II bis IV haben  $R^1$  und  $R^2$  die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

In den Verbindungen der Formeln III und IV fehlt Q oder steht vorzugsweise für Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

B hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevorzugten Bedeutungen, während L CI, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyloder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

- Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.
- Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwassertoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
   Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

  25 Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Die Verbindungen der Formel IV sind z.B. aus DE 196 32 549 bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- So ist z.B. die Herstellung von 1-Benzoyl-tetrahydropyridazin in J. Med. Chem. **38**, 4878 (1995) beschrieben.
  - In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest -CO-L eine voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.
- Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reak-

tionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure. Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

25

35

5

10

15

20

Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

10

15

20

25

30

35

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbed nklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

PCT/EP99/03151

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle. Benzylalkohole, Alkylengiykole, Polyethylengiykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungsund/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt,

eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen PDE IV-Inhibitoren bei der Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis. Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS finden.

10

15

20

5

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosjerungen entsprechend der Verbindung Rolipram zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt iedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

30

35

25

#### Beispiel 1:

Eine Lösung von 1,1 g 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 180° [erhältlich durch katalytische Hydrierung von 1-(3-Nitrobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6tetrahydro-pyridazin, F. 173°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von

3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 0,6 ml Pyridin in 50 ml Acetonitril wird mit 0,5 g 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 236°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

10

5

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

15 mit 4-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 255°;

mit 4-Methoxybenzoylchiorid,

20

25

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 206°;

mit 4-Methylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 219°;

mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-3-carboxamid, F. 203°;

30

mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dichlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 177°;

35 mit 4-Trifluormethylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-trifluormethylbenzoyl-3-carboxamid, F. 207°;

mit 3-Chlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 121°;

mit 4-Fluorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-10 1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-fluorbenzoyl-3-carboxamid, F. 236°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid.

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 123°;

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 145°;

20 mit 4-Ethoxybenzovlchlorid.

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 174°;

mit 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 115°;

mit 3-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 161°.

30

5

15

### Beispiel 2:

5

10

15

20

30

35

Eine Lösung von 1,1 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 154° [erhältlich durch katalytische Hydrierung von 1-(4-Nitrobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 159°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 0,6 ml Pyridin in 50 ml Acetonitril wird mit 0,5 g 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 233°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 201°;

mit 4-Fluorbenzovichlorid.

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-fluorbenzoyl-4-carboxamid, F. 193°;

25 mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-4-carboxamid, F. 186°;

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-4-carboxamid, F. 200°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 233°.

# Beispiel 3:

Eine Suspension von 4,70 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin in 150 ml THF wird mit 2,24 g Kalium-tert.-butylat versetzt und 30 Minuten gerührt. Man gibt 5,44 g 3-Benzoylaminobenzoyl-chlorid dazu und rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird entfernt und es wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-benzoyl-3-carboxamid, F. 196°.

10

15

20

5

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

mit 3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-aminobenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 183°;

mit 3-(3-Methylbenzoyl)-aminobenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 171°;

mit 3-(3-Chlorbenzoyl)-aminobenzoylchlorid,

 $\label{eq:N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 172°;$ 

25

mit 3-(4-Methoxybenzoyl)-aminobenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 203°.

30

35

#### Beispiel 4:

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-lsopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 161°;

5 ' mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-lsopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 171°;

10 mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-lsopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-4-carboxamid, F. 220°;

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-lsopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-4-carboxamid, F. 196°;

mit 4-Cyclopentyloxybenzoylchlorid.

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-cyclopentyloxybenzoyl-4-carboxamid, F. 163°;

mit 4-Isopropoxybenzovichlorid.

N-(3-(3-lsopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 183°:

mit 4-Propoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-propoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 171°.

30

15

20

## Beispiel 5:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 144°;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 194°;

mit 4-Phenylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-phenylbenzoyl-3-carboxamid, F. 140°.

# Beispiel 6:

20

25

30

5

10

15

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 152°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 105°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 103°;

35

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 181°.

### Beispiel 7:

5

10

15

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-4-carboxamid, F. 195°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid.

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 218°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 103°;

20

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 176°;

25 mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 192°.

#### Beispiel 8:

30

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

35 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

10

15

30

35

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-lsopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Methoxybenzovlchlorid.

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 161°;

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropxybenzoyl-3-carboxamid, F. 168°;

mit 3-Nitrobenzovlchlorid.

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 194°.

# 20 Beispiel 9:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

25 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

 $\label{eq:N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 176°;$ 

mit 4-Butoxybenzoylchlorid.

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 143°;

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 140°;

mit 3-Propoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-propoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 153°;

mit 4-Hexyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 162°;

mit 4-Decyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-decyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 130°.

#### Beispiel 10:

15

20

25

10

5

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 108°;

mit 3-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 142°;

mit 3-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 144°;

30

mit 3-Hexyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 137°;

35 mit 4-Decyloxybenzoylchlorid,

10

15

20

25

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-decyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 123°;

mit 3-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 193°:

mit 3-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 221°:

mit 3-Methansulfonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methansulfonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 174°:

mit 4-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 234°;

mit 4-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 221°;

mit 4-Acetylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-4-acetylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 244°.

## Beispiel 11:

5

20

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Acetylaminobenzoylchlorid.

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-acetylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. >266°;

10 mit 4-Isopropylcarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropylcarbonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. >260°:

15 mit 4-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxycarbonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. 275°;

mit 4-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxycarbonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. 246°;

25 mit 4-Methansulfonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methansulfonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. >260°.

### 30 Beispiel 12:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

35 mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

- 25 -

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 145°;

mit 3-Propoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1ylcarbonyl)-phenyl)-3-propoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 112°;

mit 3-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1vicarbonyl)-phenyl)-3-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 120°;

mit 3-Hexyloxybenzovlchlorid.

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1ylcarbonyl)-phenyl)-3-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 151°;

mit 3-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1vlcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 141°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen: 20

#### Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 I zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### Beispiel B: Suppositorien 30

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

5

10

15

# Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH2PO4 · 2 H2O, 28,48 g Na2HPO4 · 12 H2O und 0,1 g Benzalkonium-chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

#### Beispiel D: Salbe

10

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

#### Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

25

30

35

#### Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

#### Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

#### Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 I zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle nthält 10 mg Wirkstoff.

# Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 I isotonischer NaCI-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

10

15

20

25

30

## Patentansprüch

# 1. Verbindungen der Formel I

5

 $R^2$  N-N Q N+CO-B

10

worin

В

einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R³

substituierten Phenylring,

15

Q

fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

 $R^1$ ,  $R^2$ 

jeweils unabhängig voneinander -OR4, -S-R4,

-SO-R4, -SO2-R4 oder Hal,

20

R1 und R2

zusammen auch -O-CH2-O-,

 $R^3$ 

R4, Hal, OH, OR4, OPh, NO2, NHR4, N(R4)2, NHCOR4,

NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> oder NHCOOR<sup>4</sup>,

25

R<sup>4</sup> A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-

10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F-

und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

Hal

Α

F, Cl, Br oder I

bedeuten,

35

30

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

10

15

20

25

30

35

- 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1
  - (a) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid;
  - (b) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid;
  - (c) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid;
  - (d) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid.
- Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

$$R^{1}$$
 $R^{2}$ 
 $N-N$ 
 $H$ 

worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

worin

B und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und

L CI, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

5

oder

daß man eine Verbindung der Formel IV

10

$$R^{2}$$
 $N-N$ 
 $Q$ 
 $NH_{2}$ 
 $NH_{2}$ 

15

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

B-CO-L

٧

worin

25

- B die angegebene Bedeutung hat, und
- L CI, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.
- 30 umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

 Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

- Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.
- Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.
- 7. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,
  20 Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis,
  25 Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
- Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie,
   Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

 Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate bei der Bekämpfung von Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

im itional Application No PCT/EP 99/03151

A. CLASSII IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D237/04 C07D405/04 A61K31/5	0	
		ion and IBC	
	International Patent Classification (IPC) or to both national classificat	ion and IPC	
	SEARCHED  cumentation searched (classification system followed by classification	n symbols)	
IPC 6	C07D A61K		
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that su	ch documents are included in the fields seal	rched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data bas	e and, where practical, search terms used)	
		-	
	<u> </u>		
	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  Citation of document, with indication, where appropriate of the rele	vant nassages	Relevant to claim No.
Category <sup>2</sup>	Challon of document, with indication, where appropriate, or the re-	vala pussagus	
Δ	DE 106 32 EAG A (MERCK)		1,3-10
Α,	DE 196 32 549 A (MERCK) 19 February 1998 (1998-02-19)		-,
	cited in the application		
	page 1 - page 12		
			i
1		1	
			•
Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in	n annex.
<sup>1</sup> Special c	ategories of cited documents :	"T" later document published after the inten	national filing date
"A" docum	ent defining the general state of the last which is not	or prionty date and not in conflict with t cited to understand the principle or the	he application but
consi	dered to be of particular relevance document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the cla	
filing	date	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the doc	be considered to
"L" docum	ent which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another	THE dearwood of postiguing relevance: the cl	aimed invention
	on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve an inv document is combined with one or more	re other such docu-
other	means nent published prior to the international filling date but	ments, such combination being obviou in the art.	
later	than the pnortly date claimed	"&" document member of the same patent (	
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	rch report
;	25 August 1999	03/09/1999	
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer	
1	European Patent Office, P.B. 5818 Patentilaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk		
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Francois, J	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Im tional Application No PCT/EP 99/03151

Publication	Patent family		Publication
			date
19-02-1998			06-03-1998
	CZ	9900493 A	12-05-1999
	MO	9806704 A	19-02-1998
	EΡ	0922036 A	16-06-1999
	NO	990676 A	12-02-1999
	Publication date	19-02-1998 AU CZ WO EP	19-02-1998 AU 4013397 A CZ 9900493 A WO 9806704 A EP 0922036 A

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int tionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/03151

		10172. 33	7 00151	
A. KLASS IPK 6	ifizierung des anmeldungsgegenstandes C07D237/04 C07D405/04 A61K31/9	50		
Nach der in	iternationalen Patentklassdikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	ssilikation and der IPK		
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE			
Recherchie IPK 6	rier Mindestprüfstoff (Klassifikationseystem und Klassifikationssymb C070 A61K	Ole )		
Recherchie	rle aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, so	oweit diese unter die recherchierten Gebiete	tailen	
	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	vame der Datenbank und evti, verwendete	Suchbegnffe)	
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.	
Α	DE 196 32 549 A (MERCK) 19. Februar 1998 (1998-02-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 - Seite 12		1,3-10	
Weit entre	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	Siehe Anhang, Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen  *A* Veröffentlichung, die den altgemeinen Stand der Technik deriniert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist der erneriniert der der erneriniert werden int und mit der Anneidedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anneidedatum veröffentlicht worden ist veröffentlichtung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweitelhatt erscheinen zu lassen, doer durch die des Veröffentlichung verweiten verweiten verscheinen zu lassen, doer durch die des Veröffentlichung verweiten verweiten verscheinen zu lassen, doer durch die des Veröffentlichung verweiten verweite				
	Europaisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (-31-70) 340-3016	Francois, J		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

tnt :lonales Aktenzeichen
PCT/EP 99/03151

Im Recherchenbericht	Datum der	Mitglied(er) der		Datum der
angeführtes Patentdokument	Veröffentlichung	Patentfamilie		Veröffentlichung
DE 19632549 A	19-02-1998	AU 401339 CZ 990049 WO 980670 EP 092203 NO 99067	3 A 4 A 6 A	06-03-1998 12-05-1999 19-02-1998 16-06-1999 12-02-1999